

Buprenorphin: Drogenanalytik im Urin und TDM: - Probenmanipulation - Bedeutung der Metabolite -

Urine drug testing and TDM of Buprenorphine and its major metabolites

Ertl, Harald und Hartleb, Jürgen

Labor Lademannbogen, Hamburg



Labor Lademannbogen

Hintergrund

Buprenorphin ist ein wichtiges Substitutionstherapeutikum. Zur Überprüfung der Einnahme wird üblicherweise Buprenorphin im Urin analysiert, unter anderem weil Buprenorphin (BU) und sein primärer, ebenfalls wirksamer Metabolit Norbuprenorphin (NBU) im Blut aufgrund seiner geringen Konzentration selbst mittels LC-MS/MS nur kurz nachweisbar ist.

Die Untersuchung von Urin hat aber auch Nachteile: Eine Manipulation der Urinprobe ist vergleichsweise einfach und kommt daher häufig vor, auch wenn eine Uringewinnung unter direkter Sicht oder unter Verwendung des Ruma Markers® einige Manipulationsmöglichkeiten verhindern kann.

Manche Patienten nehmen jedoch ihr Medikament nicht ein, sondern lösen Teile einer Tablette in ihrer Urinprobe auf. Bei Verwendung eines BU-Screeningtestes, auch bei einem CEDIA®, kann diese für den Erfolg der Therapie folgenschwere Manipulation nicht erkannt werden.

Methoden

Um die beschriebenen Probleme therapeutischer Buprenorphin-Messungen zu lösen, haben wir unsere LC-MS/MS Methoden um Metabolite erweitert.

Metabolite sind diagnostisch und analytisch sehr hilfreich, denn:

1. Metabolite beweisen eine biologische Umwandlung im Körper, d.h. eine **Medikameneinnahme** (da in der Gabeform, z.B. Tablette, nicht enthalten).
2. Metabolite sind häufig länger bzw. in höheren Konzentrationen **nachweisbar** als die Gabeform eines Medikamentes.

Es wurden 20 Patientenproben auf die schon länger bekannten und auf die in der Literatur^[1] erwähnten "neuen" Metabolite untersucht (→ Abbildung 1).

Zudem wurden quantitative Messdaten zu Urinproben individueller Patienten (Routine-Daten aus bis zu 3 Jahren) retrospektiv ausgewertet mit dem Ziel, einen möglichst sensitiven Indikator für Einnahme- und Probenmanipulationen zu finden. Bekannt gewordene Betrugsfälle dienten als Ausgangspunkt.

[1]: Picard et al. 2005, Drug Metabolism and Disposition 33, Nr. 5, Seite 689 ff

Ergebnisse

Die Untersuchung der Urin- und Serum/Plasma-Patientenproben ergab, dass neben dem aktiven Metaboliten Norbuprenorphin noch weitere Metabolite sehr lange im Urin und z.T. auch im Blut nachweisbar sind, einschließlich einige der "neuen" Metabolite. Ursache für das Auftreten im Blut ist, dass Buprenorphin und Metabolite einem enterohepatischem Kreislauf unterliegen.

Eine semiquantitative Auswertung ergab, dass Buprenorphin-Glukuronid i.d.R. den größten Anteil aller Buprenorphin-Formen hat, gefolgt von Norbuprenorphin-Glukuronid, Hydroxy-BU-Glukuronid, NBU, BU, Hydroxy-NBU-Glukuronid und Hydroxy-BU. Hydroxy-NBU war in keiner Probe nachweisbar (→ Abbildung 2).

Daher kann ein BU-Screeningtest der Glukuronide erfasst, z.B. der CEDIA®, ein Absetzen der Medikation nicht oder nicht zeitnah nachweisen.

Die retrospektive Auswertung der Routine-Werte individueller Patienten ergab, dass die Berechnung eines quantitativen BU/NBU-Quotienten ein sensibler Marker für Einnahme- bzw. Probenmanipulationen ist.

Das Beispiel in der nebenstehenden Tabelle zeigt die quantitativen Messdaten, den BU/NBU-Quotienten und die Interpretation (hier: Betrug durch Zugabe von Buprenorphin-Tablette). →

Proben-Nr.	Buprenorphin [µg/l]	Norbuprenorphin [µg/l]	Quotient BU/NBU	Interpretation
1	7266	0,0	>10000	Betrug!
2	1236	2,7	458	Betrug!
3	<1,0	3,0	0,33	
4	<1,0	9,7	0,10	
5	<1,0	7,7	0,13	
6	<1,0	21,9	0,05	
7	2,9	16,1	0,18	
8	<1,0	6,4	0,16	
9	1,9	9,0	0,24	
10	<1,0	7,3	0,14	
11	21,9	8,6	2,55	Betrugsverdacht
12	<1,0	7,3	0,14	
13	<1,0	3,6	0,28	
14	3105	2,0	1553	Betrug!
15	<1,0	4,8	0,21	
16	6,0	20,0	0,30	
17	1,9	7,6	0,25	
18	1,6	9,8	0,16	

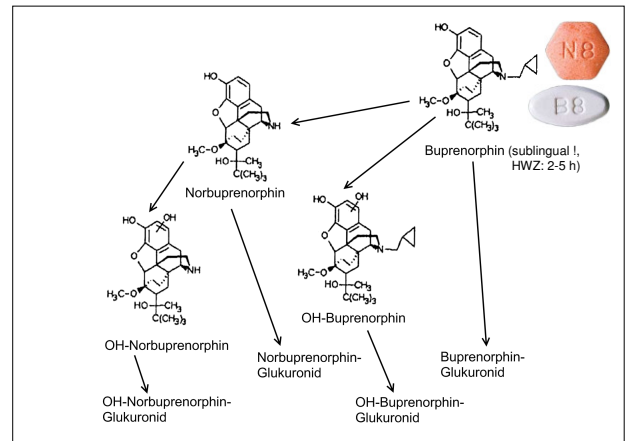


Abbildung 1: Metabolisierung von Buprenorphin (nach [1]). Neben diesen Hauptmetaboliten sind weitere Metabolite anzunehmen.

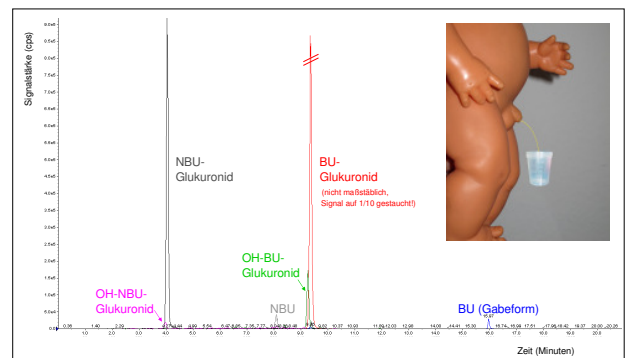


Abbildung 2: Buprenorphin und Metabolite: Chromatogramm einer Urin-Probe (LC-MS/MS im MRM-Modus).

Schlussfolgerungen

TDM: Die Einbeziehung von Norbuprenorphin und Buprenorphin-Glukuronid ermöglicht einen längeren Nachweis von Buprenorphin im Serum/Plasma.

Drogenanalytik: Urin bleibt das bevorzugte Material, denn Urin bietet eine deutlich längere Nachweisdauer.

Dabei sollte man sich nicht auf das Ergebnis eines immunologischen Buprenorphin-Screeningtestes verlassen.

Stattessen sollten Buprenorphin, Norbuprenorphin (beide pharmakologisch wirksam) und das unwirksame, aber länger nachweisbare Buprenorphin-Glukuronid stets separat erfasst werden, denn:

- Erst die **separate Messung von BU-Glukuronid** verhindert, dass ein Absetzen der Medikation durch Glukuronide verdeckt wird UND ermöglicht eine ausreichend lange Nachweisdauer (BU-Screeningteste erfassen je nach Hersteller die Summe aus BU + BU-Glukuronid oder keine Glukuronide).

- Nur die **quantitative Messung von BU und Metaboliten** stellt sicher, dass die Zugabe einer Buprenorphin-Tablette zur Urinprobe erkannt wird (jeder BU-Screeningtest ist bei Tablettenzugabe positiv d.h. "ok", auch wenn das Medikament nicht eingenommen wurde!).

- Der **BU/NBU-Quotient** ergibt einen für den individuellen Patienten spezifischen Wert, der relativ konstant ist. Daher ist der Quotient ein sehr sensibler Indikator für Manipulationen oder andere Veränderungen in Bezug auf Medikamenteneinnahme und Urinprobengewinnung.